UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

KLINIKA ELEKTROKARDIOLOGII
CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO w ŁODZI

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. prof. nadzw. Jerzy Krzysztof Wranicz

CENTRUM KLINICZNO-DYDAKTYCZNE
92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
Tel. 42 201 43 60, fax 42 201 43 61;
www.elektrokardiokardiologia.umed.pl

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Olgierda Woźniaka

pt.: „Ocena czynników ryzyka adekwatnych interwencji kardiowertera-defibrylatora u pacjentów z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory"

z Kliniki Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie

Wprowadzenie do recenzji

Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (AKPK) jest chorobą mięśnia sercowego uwarunkowaną genetycznie, w przebiegu której dochodzi do przebudowy mięśnia sercowego z wytworzeniem tkanki włóknisto-tłuszczowej. U części chorych z tym schorzeniem występuje wysokie ryzyko nagłego zgonu sercowego (NZS) a ocena wskazań do wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (ICD) należy do ważnych i jednocześnie trudnych problemów współczesnej kardiologii. Mimo, że aktualne zalecenia ESC/PTK nie pozostawiają wątpliwości w przypadku profilaktyki wtórnej NZS, nadal brakuje jednoznacznego stanowiska, co do tego, które czynniki ryzyka należy brać pod uwagę w przypadku pozostałych pacjentów z AKPK w ramach profilaktyki pierwotnej.

Aktualnie wszczepiane ICD poza funkcją podstawową, czyli rozpoznaniem i przerwaniem groźnej dla życia arytmii, pozwalają na wielomiesięczny/wieloletni monitoring EKG. Z pamięci urządzenia można w większości przypadków odczytać, czy w okresie poddanym analizie wystąpiły zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca, czy zostały prawidłowo rozpoznane poprzez urządzenie i czy nastąpiła właściwa terapia ze strony ICD. Niestety, w przypadku AKPK dotychczasowe analizy objęły stosunkowo niewielką liczbę chorych i brak jest dobrze udokumentowanych badań.

Dlatego temat rozprawy: „Ocena czynników ryzyka adekwatnych interwencji kardiowertera-defibrylatora u pacjentów z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory", jakim zainteresował się lekarz Olgierd Woźniak wydaje się być niezwykle aktualny, ciekawy i ważny klinicznie, tak z poznawczego jak i praktycznego punktu widzenia.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Rozprawa ma układ typowy, liczy 95 stron, zawiera 20 rycin i 17 tabel oraz odnosi się do 90 pozycji piśmiennictwa. Praca przygotowana jest bardzo przejrzyście i nowocześnie napisana poprawnym i komunikatywnym językiem. Rozprawa doktorska przedstawia wyniki jednoośrodkowej retrospektywno-prospektywnej analizy chorych z ADKP po implantacji ICD w jednym z wiodących w Polsce ośrodków kardiologicznych.

Tytuł pracy jest zgodny z treścią rozprawy.

Wstęp jest dobrze uzasadniony merytorycznie. Stanowi on wartościowy element rozprawy i bardzo dobre wprowadzenie do poruszanych w pracy zagadnień. Dokumentuje bardzo dobrą znajomość przez Autora zagadnień związanych z omawianym tematem. Doktorant przedstawił podstawowe informacje na temat AKPK oraz aspekty epidemiologiczne tej jednostki chorobowej. Omówił przebieg oraz rokowanie w tej grupie chorych. Autor szczególną uwagę poświecił problematyce NZS w AKPK oraz metodom jego zapobiegania.

Wstęp do rozprawy prowadzi płynnie i logicznie do uzasadnienia podjętego celu badań.

Hipoteza badawcza – cele pracy

Autor założył następujące hipotezy badawcze:

- pierwszą, w której zakłada, że u chorych z AKPK istnieją czynniki ryzyka groźnych zaburzeń rytmu serca, będących przyczyną adekwatnych i nieadekwatnych interwencji kardiowertera-defibrylatora oraz
- że wszczepienie kardiowertera-defibrylatora nie powoduje u chorych z AKPK nasilenia niedomykalności trójdzielnej oraz nie wpływa na przebieg choroby i rokowanie.

Doktorant aby zweryfikować prawdziwość tych hipotez postawił sobie cele badania jakimi były:

1. Ustalenie czynników ryzyka adekwatnych interwencji ICD u pacjentów z AKPK.

2. Ustalenie czynników ryzyka nieadekwatnych interwencji ICD oraz ocena powikłań związanych z implantacją kardiowertera-defibrylatora u chorych z AKPK.

3. Ocena wpływu niedomykalności trójdzielnej, związanej z obecnością prawokomorowej elektrody ICD, na przebieg choroby i rokowanie u pacjentów z AKPK.

Materiał i metodyka badań

Badanie było przeprowadzone w ramach Pracy Statutowej nr 2.12/IV/2012 prowadzonej na terenie Instytutu Kardiologii w Warszawie w latach 2012-2014. Autor poddał analizie 55 dorosłych chorych z AKPK, u których wszczepiono ICD w ramach pierwotnej (15 chorych) lub wtórnej (40 chorych) profilaktyki NZS. Za początek obserwacji u wszystkich badanych przyjął moment wszczepienia ICD. Badanie miało charakter retrospektywno-prospektywny, było jednoośrodkowe, w czasie jego trwania chorzy znajdowali się pod opieką Instytutu Kardiologii w Warszawie i otrzymywali optymalne leczenie farmakologiczne. Średni wiek pacjentów w momencie wszczepienia ICD wynosił 41 lat. Mężczyźni dominowali w tym badaniu stanowiąc 81,8% badanej populacji.

Doktorant przeprowadzał wywiady podczas rutynowych wizyt kontrolnych, zbierając dane dotyczące objawów chorobowych w okresie poprzedzającym wszczepienie ICD oraz przebiegu choroby i leczenia. Badania echokardiograficzne wykonywane były przez doświadczonego echokardiografistę zgodnie ze standardami Sekcji Echokardiografii PTK. oceniano w nich stopień niedomykalności trójdzielnej na podstawie zasięgu fali zwrotnej. Chorzy mieli również wykonane 12-odprowadzeniowe badanie elektrokardiograficzne. Odczyty pamięci ICD Autor przeprowadzał w trakcie rutynowych wizyt ambulatoryjnych, a w uzasadnionych przypadkach częściej. Analiza statystyczna wyników badań obejmowała analizy jednowymiarowe oraz wielowymiarowe przy założonym poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Wszystkie obliczenia statystyczne Doktorant wykonał przy użyciu programu SAS 9.2.

Najważniejsze uzyskane wyniki

Czas obserwacji chorych wynosił od 6 do 215 miesięcy, a mediana 80 miesięcy. Adekwatne interwencje ICD Doktorant stwierdził u 55% chorych, a interwencje nieadekwatne – u 29,1% chorych. Mediana czasu od wszczepienia ICD do pierwszej adekwatnej interwencji wyniosła 13,5 miesiąca. W analizie statystycznej Doktorant wykazał dwa czynniki ryzyka adekwatnych interwencji urządzenia: młody wiek pacjenta w momencie wszczepienia ICD (36,5 vs 45,7 lat;

OR = 0,944) oraz przebytą ablację komorowych zaburzeń rytmu serca (73,3% vs 36%; OR = 5,911). W analizie jednowymiarowej dr Woźniak ujawnił trzy czynniki ryzyka nieadekwatnych interwencji urządzenia, mianowicie: epizod migotania (VF) lub trzepotania komór (VFL) poprzedzający wszczepienie ICD (50% vs 15,4%, P = 0,0148), współistniejące uszkodzenie lewej komory definiowane przez Autora jako obniżenie jej frakcji wyrzutowej poniżej 55% (75% vs 34,2%, P = 0,0144) oraz utratę przytomności przebytą przed wszczepieniem ICD (87,5% vs 53,8%, P = 0,0406). W analizie wielowymiarowej Doktorant potwierdził niezależną rolę dwóch pierwszych czynników: przebytego epizodu VF/VFL oraz współistniejącego uszkodzenia lewej komory.

Dane echokardiograficzne dotyczące stopnia nasilenia niedomykalności trójdzielnej przed oraz po zabiegu wszczepienia ICD Doktorant uzyskał dla 35 pacjentów, a okres obserwacji, liczony od wszczepienia ICD do momentu zakończenia badania, wyniósł w tej grupie 91,06 ±55,32 miesięcy. Nasilenie niedomykalności trójdzielnej stwierdził Autor u 23 osób (65,71% badanej grupy), jednak nie miało to istotnego wpływu na przebieg choroby i rokowanie.

Metody użyte następnie do analiz statystycznych zostały bardzo dobrze dobrane i nie budzą zastrzeżeń.

Dyskusja licząca niemal 20 stron jest niewątpliwie silną stroną tej pracy. Została prowadzona jasno i kompetentnie, w sposób logiczny i konsekwentny, wskazując na łatwość poruszania się w badanym przez Autora obszarze wiedzy. Wszystkie najważniejsze i dyskusyjne wyniki zostały omówione przez Doktoranta w dojrzały i wnikliwy sposób w kolejnych akapitach tematycznych, z uwzględnieniem bardzo bogatego i aktualnego piśmiennictwa, dobrze dobranego i właściwie cytowanego. Liczne odwołania do prac innych autorów wskazują na dużą wiedzę i dojrzałość naukową Doktoranta w zakresie podjętego przez Niego tematu.

W rozprawie Autor zamieścił rozdział dotyczący ograniczeń Jego pracy. Doktorant przedstawił w nim swoje krytyczne uwagi, z którymi trudno się nie zgodzić:

- badanie miało charakter retrospektywno-prospektywny, a więc ocena wielu elementów nie była możliwa ze względu na braki w dokumentacji medycznej;
- liczebność badanej populacji była stosunkowo duża na tle innych badań, jednak pod względem wymagań analizy statystycznej była ona czynnikiem ograniczającym;
- krótki czas obserwacji niektórych chorych;

- wykazanie granicznej wartości prawdopodobieństwa testowego dla przebytej ablacji komorowych zaburzeń rytmu, jako niezależnego czynnika ryzyka adekwatnych interwencji ICD w dodatkowo wykonanej analizie sprawdzającej na mniejszej, ale bardziej jednorodnej grupie chorych (czas obserwacji).

Niewątpliwie ten rozdział świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta i Jego krytycznym podejściu do uzyskanych wyników.

Wnioski

Pracę kończą trzy wnioski będące logiczną konsekwencją przeprowadzanego badania stanowiące odpowiedź na postawione przez Doktoranta cele pracy:

1) *Niezależnymi czynnikami ryzyka adekwatnych interwencji kardiowertera-defibrylatora w badanej grupie pacjentów z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory były: młody wiek chorego w momencie wszczepienia kardiowertera-defibrylatora oraz przebyta ablacja komorowych zaburzeń rytmu serca.*
2) *Niezależnymi czynnikami ryzyka nieadekwatnych interwencji kardiowertera-defibrylatora u badanych pacjentów z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory były: epizod migotania lub trzepotania komór przebyty przed wszczepieniem ICD oraz współistniejące uszkodzenie lewej komory. Oba te czynniki świadczą o zaawansowanej postaci choroby, zatem ich stwierdzenie nie powinno być przesłanką do rezygnacji ze wszczepienia ICD.*
3) *U większości chorych po wszczepieniu kardiowertera-defibrylatora stwierdzono nasilenie niedomykalności trójdzielnej, jednak w obserwacji średnioterminowej nie miało to istotnego wpływu na przebieg choroby lub rokowanie.*

W ocenie Recenzenta wnioski wynikają z uzyskanych wyników i odpowiadają postawionym celom badawczym, pozwalając na weryfikację hipotez badawczych. Cześć z nich jest zgodna z dotychczasową wiedzą. Niewątpliwie jest to pierwsza na świecie praca, w której dla pacjentów z AKPK ustalono czynniki ryzyka nieadekwatnych interwencji ICD.

Wniosek nr 1. wskazujący, że poza młodym wiekiem chorego w czasie wszczepienia ICD, przebyta ablacja komorowych zaburzeń rytmu serca jest niezależnym czynnikiem ryzyka adekwatnych interwencji ICD, może być brany pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o wszczepieniu ICD u pacjentów z AKPK, choć z pewnością wymaga to jeszcze potwierdzenia w badaniach wieloośrodkowych na większej populacji chorych.

Nowatorskim jest również wniosek nr 3 wskazujący na brak istotnego wpływu w niedomykalności trójdzielnej, związanej z obecnością elektrody prawokomorowej na przebieg choroby i rokowanie u pacjentów z AKPK po wszczepieniu ICD.

Piśmiennictwo liczy 90 pozycji, jest dobrze dobrane pod kątem analizowanego zadania badawczego, zawiera również ostatnie publikacje z 2016r dotyczące podjętego tematu. Jest właściwie wykorzystane przez Doktoranta w przygotowanej przez Niego dysertacji.

Pytania i uwagi do Doktoranta

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Olgierda Woźniaka nasuwają się następujące uwagi i pytania:

1. *Zwraca uwagę niestandardowe numerowanie rycin i tabel – koncepcja autorska jak najbardziej dopuszczalna.*
2. *Dla ułatwienia percepcji sugerowałbym, aby wyjaśnienie skrótów stosowanych na rycinach i tabelach, pojawiało się również bezpośrednio pod nimi, niezależnie od wykazu skrótów.*
3. *Czy w ramach terapii stosowanej przez ICD, poza ATP i defibrylacją były również kardiowersje ?*
4. *Czy wśród chorych włączonych do badania w ramach diagnostyki AKPK był stosowany rezonans magnetyczny ?*
5. *Prosiłbym o wyjaśnienie: jaki związek widzi Autor pomiędzy dysfunkcją mięśnia sercowego i przebytym incydentem migotania/trzepotania komór, a zjawiskiem powstawania artefaktów w zapisie EKG wewnątrzsercowego u chorych z nieadekwatnymi interwencjami ICD ?*
4. *Obserwacja, że przebyta ablacja komorowych zaburzeń rytmu serca przed wszczepieniem ICD może być czynnikiem sprzyjającym adekwatnym interwencjom jest ciekawa; czy są dane z materiału Autora dotyczące skuteczności tych zabiegów u analizowanych chorych?* , czy skuteczność przeprowadzonej ablacji może mieć tu znaczenie ?
5. *Czy Doktorant analizował swoje wyniki w aspekcie adekwatnych i nieadekwatnych wyładowań (poza tą pracą) dokonując podziału na chorych, u których implantowano ICD w profilaktyce pierwotnej vs. wtórnej ?*

Podsumowanie recenzji

Przedstawiona mi do recenzji praca stanowi oryginalne i wartościowe dokonanie Doktoranta oraz świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, jak i wyborze jej tematyki. Praca badawcza wnosi nowe praktyczne przesłania kliniczne, warte zastosowania w grupie chorych z AKPK i implantowanymi ICD. Badanie dr Woźniaka przeprowadzone zostało na relatywnie dużej grupie pacjentów z AKPK po wszczepieniu ICD. Podkreślenia wymaga fakt, że wśród obserwacji jednoośrodkowych jest to piąta co do wielkości grupa na świecie. Wydaje się, że celowym byłoby potwierdzenie tych wyników w badaniu wieloośrodkowym, wraz kilkoma innymi wiodącymi ośrodkami na świecie. Rozprawa przygotowana jest bardzo starannie, zgodnie z wymogami dotyczącymi tego typu prac, a temat, który podjął Doktorant w swojej dysertacji jest szczególnie interesujący, choć dotyczy relatywnie niewielkiej grupy chorych z uwagi na częstość występowania AKPK.

Lekarz Olgierd Woźniak za cel pracy wyznaczył sobie ocenę czynników ryzyka adekwatnych i nieadekwatnych interwencji ICD u chorych z AKPK, jak również ocenę powikłań związanych z tą formą terapii. Podkreślić należy fakt, że recenzowana dysertacja jest pierwszą na świecie pracą, w której dla tych chorych ustalono czynniki ryzyka nieadekwatnych interwencji ICD.

Doktorant pracujący w ośrodku dysponującym największą ilością chorych z AKPK w Polsce miał wyjątkowe możliwości podjęcia się opracowania tego tematu i doskonale się wywiązał z podjętego zadania. Doktor Olgierd Woźniak prawidłowo zaplanował swoją pracę badawczą, znajdując tematykę, która do tej pory nie była dobrze reprezentowana w piśmiennictwie, a stanowi bardzo ciekawy temat, gdyż poszukiwanie czynników ryzyka adekwatnych interwencji ICD u chorych z AKPK ma istotne znaczenie kliniczne.
Autor przeprowadził retrospektywno-prospektywne badanie, którego wyniki doprowadziły Go do sformułowania wniosków zgodnych z celami pracy, będących istotnym przyczynkiem do aktualnej, wciąż ograniczonej wiedzy na ten temat.

Drobne uwagi zawarte w recenzji nie zmieniają mojej bardzo pozytywnej oceny klinicznej pracy badawczej, przedstawionej w rozprawie doktorskiej.

Rozprawa lekarza Olgierda Woźniaka *„Ocena czynników ryzyka adekwatnych interwencji kardiowertera-defibrylatora u pacjentów z arytmogenną kardiomiopatią*

prawej komory" spełnia kryteria stawiane pracom naukowym na stopień doktora nauk medycznych, określone w ustawie o stopniach naukowych.

Niniejsza dysertacja dowodzi bardzo dobrego przygotowania teoretycznego w dziedzinie odpowiadającej podjętemu tematowi, świadczy o dużych umiejętnościach samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych oraz obiektywnej i krytycznej ocenie uzyskanych wyników.

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Kardiologii w Warszawie wniosek o dopuszczenie lekarza Olgierda Woźniaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na interesującą tematykę rozprawy, bardzo dobre metodyczne przygotowanie pracy, wartościowe wyniki wnoszące nową wiedzę w , znakomicie opracowaną rozprawę doktorską oraz dotychczasowy dorobek naukowy Doktoranta zwracam się do Wysokiej Rady Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Kardiologii w Warszawie z wnioskiem o przyznanie wyróżnienia.

KIEROWNIK
Kliniki Elektrokardiologii
Centralnego Szpitala Klinicznego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

dr hab. n. med. prof. nadzw. Jerzy Krzysztof Wranicz